

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**

(19) 日本国特許庁 (J P)

## (12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平 6 - 2 9 8 7 3 8

(43) 公開日 平成 6 年 (1994) 10 月 25 日

(51) Int. Cl. <sup>5</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C07D231/38				
A23L 1/29				
C07D405/04	231	7602-4C		
409/04	231	7602-4C		
// A61K 7/00		D 9051-4C		
審査請求 未請求 請求項の数 1 F D (全 12 頁) 最終頁に続く				

(21) 出願番号 特願平 5 - 1 1 3 6 6 5  
 (22) 出願日 平成 5 年 (1993) 4 月 15 日

(71) 出願人 000006677  
 山之内製薬株式会社  
 東京都中央区日本橋本町 2 丁目 3 番 11 号  
 (72) 発明者 新形 邦宏  
 埼玉県上尾市中分 2 丁目 287  
 (72) 発明者 丸山 龍也  
 茨城県つくば市二の宮 2 - 5 - 9 ルーミ  
 一筑波 311 号  
 (72) 発明者 四釜 久隆  
 東京都板橋区加賀 2 - 3 - 1 加賀ガーデ  
 シハイツ 420  
 (74) 代理人 弁理士 長井 省三 (外 1 名)

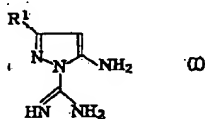
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 5 - アミノピラゾール誘導体

(57) 【要約】

【構成】 一般式 (I)

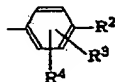
【化 1】



(式中の記号は、以下の意味を示す。)

R<sup>1</sup> : 炭素数 3 以上の低級アルキル基、低級アルキル基で置換されているか又は未置換のチエニル基もしくはフリル基、フェニル基で置換された低級アルキル基もしくは低級アルケニル基、下式

【化 2】



(R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> 又は R<sup>4</sup> : 同一又は異なって水素原子、ハロゲン原子、アミノ基、又はニトロ基であるか、又はハ

ロゲン原子で置換されているか又は未置換の低級アルキル基もしくは低級アルコキシ基) で示されるフェニル基但し、R<sup>1</sup> が水素原子もしくは臭素原子である場合、R<sup>1</sup> 及び R<sup>1</sup> のいずれか一方は水素原子以外の基を意味する) で示される 5 - アミノピラゾール誘導体又はその塩。

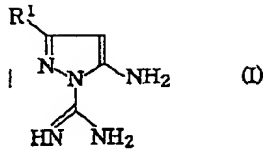
【効果】 メイラード反応を阻害する作用を有し、各種糖尿病合併症、加齢による疾患の予防及び／又は治療に有用である。

1

【特許請求の範囲】

【請求項1】 一般式(1)

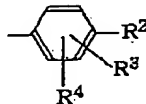
【化1】



(式中の記号は、以下の意味を示す。)

$R^1$  : 炭素数3以上の低級アルキル基、低級アルキル基で置換されているか又は未置換のチエニル基もしくはフリル基、フェニル基で置換された低級アルキル基もしくは低級アルケニル基、又は下式

【化2】



( $R^2$ ,  $R^3$  又は  $R^4$  : 同一又は異なって水素原子、ハロゲン原子、アミノ基又はニトロ基であるか、又はハロゲン原子で置換されていてもよい低級アルキル基もしくは低級アルコキシ基)で示されるフェニル基但し、 $R^2$  が水素原子もしくは酸素原子である場合、 $R^3$  及び  $R^4$  のいずれか一方は水素原子以外の基を意味する)で示される5-アミノピラゾール誘導体又はその塩。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、メイラード阻害活性を有し、各種糖尿病合併症、加齢による疾患の予防及び/又は治療に有用な5-アミノピラゾール誘導体又はその塩に関する。

【0002】近年、グルコースによる蛋白の変性が、糖尿病合併症の発症要因の一つとして大きくクローズアップされてきており、生体内で生ずるメイラード反応に起因するものと考えられている。メイラード反応は、蛋白のアミノ基がグルコースで非酵素的に糖化(グリコシル化)され、初期グリコシル化生成物としてアマドリ転移生成物が形成され、さらにグリコシル化が進行し蛋白が架橋し変性して、褐色を呈し難溶でプロテアーゼによる分解が困難な、進行グリコシル化最終生成物(AGE: Advanced Glycation End Products)に至ると考えられている一連の反応である。この反応による非酵素的グリコシル化の進行あるいはAGE蛋白の生成は、特に高血糖状態や代謝速度が遅いかあるいは代謝されない蛋白部位で著しく、糖尿病患者の種々の蛋白部位、例えばヘモグロビン、血清アルブミン、結合組織のコラーゲンやエラスチン、ミエリン、眼球レンズクリスタリンなどの蛋白の変性、機能低下や異常をもたらす、網膜症、腎症、心臓血

2

管系障害、神経障害や白内障などの糖尿病の合併症を惹き起こす原因の一つとなっていると考えられている。また、生体内メイラード反応は、老化の機序の一つと考えられており、加齢による疾患とも密接に関連するものと推測されている。従って、メイラード反応を阻害して非酵素的グリコシル化の亢進やAGE生成を抑制することは、糖尿病の各種合併症や老人性疾患などの疾患に極めて有効であると考えられており、従来よりメイラード反応阻害活性を有する化合物の開発研究が試みられている。

10

【0003】従来、メイラード反応阻害活性を有する化合物としては、種々のものが報告されている。例えば、当該メイラード反応阻害剤として初めて報告された特開昭62-142114号公報記載のアミノグアニジン、 $\alpha$ -ヒドラジノヒスチジン、リジンやこれらの混合物が挙げられる。これらの薬剤は、初期グリコシル化産物であるアマドリ転移生成物のカルボニル部分と反応し、該部分をブロックすることにより、二次グリコシル化を阻害し、ひいては蛋白架橋、AGE生成を抑制できるものであるとしている。

20

【0004】

【発明が解決しようとする課題】本発明者らは、メイラード反応阻害活性化合物を種々創製した結果、従来の化合物とは化学構造を異にする新規な5-アミノピラゾール又はその塩に優れた効果を有するを見出し、本発明を完成させるに至った。

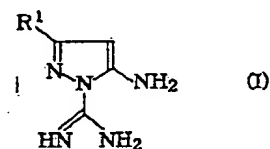
【0005】

【課題を解決するための手段】すなわち、本発明は下記一般式(1)

30

【0006】

【化3】



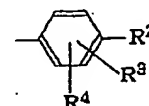
【0007】(式中の記号は、以下の意味を示す。)

$R^1$  : 炭素数3以上の低級アルキル基、低級アルキル基で置換されているか又は未置換のチエニル基もしくはフリル基、フェニル基で置換された低級アルキル基もしくは低級アルケニル基、又は下式

40

【0008】

【化4】



50

【0009】( $R^2$ ,  $R^3$  又は  $R^4$  : 同一又は異なって水

3

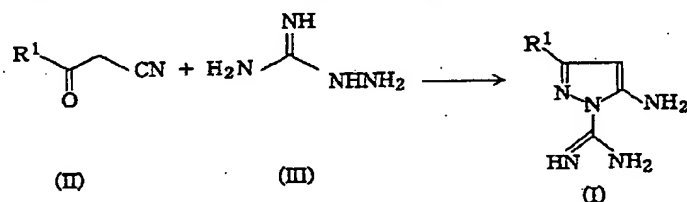
素原子、ハロゲン原子、アミノ基又はニトロ基であるか、又はハロゲン原子で置換されていてもよい低級アルキル基もしくは低級アルコキシ基

但し、 $R^1$  が水素原子もしくは臭素原子である場合、 $R^1$  及び  $R^1$  のいずれか一方は水素原子以外の基を意味する) で示される 5-アミノピラゾール誘導体又はその塩である。

【0010】以下、本発明化合物につき詳細に説明する。本明細書の一般式の定義において、特に断わらない限り、「低級」なる用語は炭素数が 1 乃至 6 個の直鎖又は分岐状の炭素鎖を意味する。「低級アルキル基」としては、具体的には例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、tert-ペンチル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、1, 2-ジメチルプロピル基、ヘキシル基、イソヘキシル基等が挙げられる。

【0011】「低級アルケニル基」としては炭素数が 2 乃至 6 個のアルケニル基であり、具体的にはビニル基、アリル基、1-プロペニル基、ブテニル基、ペンテニル基、ヘキセニル基等が挙げられる。「低級アルコキシ基」としては、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、sec-ブトキシ基、tert-ブトキシ基、ペンチルオキシ(アミルオキシ)基、イソペンチルオキシ基、tert-ペンチルオキシ基、ネオペンチルオキシ基、2-メチルプロポキシ基、1, 2-ジメチルプロポキシ基、1-エチルプロポキシ基、ヘキシルオキシ基等が挙げられる。

【0012】 $R^1$  における「炭素数 3 以上の低級アルキル基」としては、炭素数が 3 乃至 6 個のアルキル基が好ましく、具体的には、プロピル基、ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基等であり、好適には、プロピル基、ブチル基、ペンチル基である。「低級アルキル基で置換されたチエニル基もしくはフリル基」としては、上記低級アルキル基で 1 個置換されたチエニル基もしくはフリル基であり、具体的には 2-メチルチエニル基、2-エチルチエニル基、2-プロピルチエニル基、2-メチルフリル基、2-エチルフリル基、2-プロピルフリル基等で



【0017】(式中、 $R^1$  は前記の意味を示す。) 本発明化合物 (I) は、一般式 (II) で示されるアセトニトリル化合物とアミノグアニジン塩類 (III) とで環化反

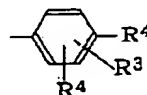
4

ある。「フェニル基で置換された低級アルキル基もしくは低級アルケニル基」としては、フェニル基で 1 個置換された上記低級アルキル基もしくは低級アルケニル基であり、具体的にはベンジル基、フェネチル基、3-フェニルプロピル基、2-フェニルエチル基、3-フェニルアリル基、3-フェニル-1-プロペニル基等である。

下式

【0013】

【化 5】



【0014】で示されるフェニル基中  $R^1$ 、 $R^1$  又は  $R^1$  における「ハロゲン原子」としてはフッ素原子、塩素原子、臭素原子等が挙げられる。「ハロゲン原子で置換された低級アルキル基もしくは低級アルコキシ基」としては、上記ハロゲン原子で置換された前述の低級アルキル基もしくは低級アルコキシ基であり、具体的にはモノクロロメチル基、モノフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、トリフルオロエチル基、モノクロロメトキシ基、モノフルオロメトキシ基、トリフルオロメトキシ基等である。

【0015】本発明化合物 (I) は、酸と塩を形成することができる。かかる酸としては、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などの鉱酸との酸付加塩、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、酪酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、マレイン酸、フマル酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、炭酸、グルタミン酸、アスパラギン酸等の有機酸との酸付加塩が挙げられる。また本発明化合物 (I) は、水和物や、エタノール等の溶媒和物や結晶多形の物質として単離される場合もあり、本発明にはこれらの発明も含まれる。

(製造法) 本発明化合物は種々の合成法を適用して製造することができる。以下にその代表的な製造法を例示する。

第 1 製法

【0016】

【化 6】

応を行い製造される。本環化反応は、アセトニトリル化合物 (II) とその反応対応量のアミノグアニジン塩類 (III) とを溶媒中、加熱乃至加熱還流下で行われる。

前記溶媒としては、メタノール、エタノール、THF、DMF又は酢酸等が挙げられる。アミノグアニジンの酸付加塩としては、塩酸塩、臭酸塩又は硝酸塩等が挙げられる。

#### 【0018】第2製法（還元法）

本発明化合物中 $R^1$ がフェニル基で置換された低級アルキル基である化合物もしくは $R^1$ 、 $R^1$ 、 $R^1$ のいずれかがアミノ基である化合物は、 $R^1$ がフェニル基で置換された低級アルケニル基である化合物もしくは $R^2$ 、 $R^2$ 、 $R^2$ のいずれかがニトロ基である化合物の還元反応を行い製造される。本還元反応は、常法に従えばよく、フェニル基で置換された低級アルキル基の場合は、例えば接触水素化ではパラジウム炭素、酸化白金などの貴金属触媒の存在下、メタノール、エタノール、酢酸エチル等通常使用される溶媒中で常圧乃至加圧下に行われる。またアミノ基の場合は、鉄、亜鉛、スズ等の金属を用い、塩酸、酢酸、塩化アンモニウム等の存在下水又は酢酸等の溶媒中常温下乃至加温下に行われる。

#### 【0019】

【発明の効果】本発明化合物（I）又はその塩は、メイラード反応阻害活性を有し、種々の糖尿病合併症、例えば網膜症、腎症、冠動脈性心疾患や抹消循環障害や脳血管障害などの心臓血管系障害、糖尿病性神経症、白内障やメイラード反応が関与していると考えられている動脈硬化、関節硬化症などの予防及び／又は治療に有用である。また、蛋白の老化によって惹起すると考えられているアテローム性動脈硬化症、老人性白内障や癌の予防及び／又は治療薬としての有用性も期待される。さらに、コラーゲンやエラスチンなどの蛋白架橋を防ぐことが可能であるから、化粧品や皮膚外用剤とすることもできる。さらにまた、メイラード反応が生体内だけでなく、飲食物や嗜好物の蛋白やアミノ酸の劣化に関連していることは周知であり、本発明の薬剤は前記医薬、化粧品目的のための機能性食品としてだけでなく、蛋白やアミノ酸を含有する飲食物や嗜好物のメイラード反応阻害薬としても利用しうる。

【0019】（薬理効果）本発明のメイラード反応阻害活性は以下の実験方法によって確認され、優れた効果を有する。

#### メイラード反応阻害活性試験

##### 実験方法

リゾチームとリボースをアジ化ナトリウム3 mMを含む0.1 Mリン酸ナトリウム緩衝液（pH 7.4）にそれぞれ6 mg/ml及び100 mMの濃度となるように溶解し、37℃で7日間インキュベーションした後、一定量を取り出しSDS-PAGEを用い、電気泳動を行った。電気泳動後、0.04% Coomassie Brilliant Blue R-250で染色後、デンストメーターにより二量体及び三量体の生成量を定量した。本発明の化合物はインキュベーション前に1 mM、3 mM、10 mM又は

30 mMとなるように添加し、それぞれの濃度における二量体及び三量体生成に対する抑制効果を調べて、IC<sub>50</sub>値を求めた。

【0020】（製剤化事項）一般式（I）で示される化合物又は製薬学的に許容されるその塩や製薬学的に許容される水和物などの1種又は2種以上を有効成分として含有する医薬組成物は、通常用いられている製剤用の担体や賦形剤、その他の添加剤を用いて、錠剤、散剤、細粒剤、顆粒剤、カプセル剤、丸剤、液剤、注射剤、坐剤、軟膏、貼付剤等に調製され、経口的又は非経口的に投与される。本発明化合物のヒトに対する臨床投与量は適用される患者の症状、体重、年齢や性別等を考慮して適宜決定されるが、通常成人1日当り経口で0.1～500 mg、好ましくは10～200 mgであり、これを1回であるいは数回に分けて投与する。投与量は種々の条件で変動するので、上記投与量範囲より少ない量で十分な場合もある。

【0021】本発明による経口投与のための固体組成物としては、錠剤、散剤、顆粒剤等が用いられる。このような固体組成物においては、一つ又はそれ以上の活性物質が、少なくとも一つの不活性な希釈剤、例えば乳糖、マンニトール、ブドウ糖、ヒドロキシプロピルセルロース、微結晶セルロース、デンプン、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウムと混合される。組成物は、常法に従って、不活性な希釈剤以外の添加剤、例えばステアリン酸マグネシウムのような潤滑剤や纖維素グリコール酸カルシウムのような崩壊剤、ラクトースのような安定化剤、グルタミン酸又はアスパラギン酸のような溶解補助剤を含有していてもよい。錠剤又は丸剤は必要によりショ糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートなどの胃溶性あるいは腸溶性物質のフィルムで被膜してもよい。

【0022】経口投与のための液体組成物は、薬剤的に許容される乳濁剤、溶液剤、懸濁剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含み、一般的に用いられる不活性な希釈剤、例えば精製水、エタノールを含む。この組成物は不活性な希釈剤以外に可溶化乃至溶解補助剤、湿润剤、懸濁剤のような補助剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、防腐剤を含有していてもよい。非経口投与のための注射剤としては、無菌の水溶性又は非水溶性の溶液剤、懸濁剤、乳濁剤を包含する。水性の溶液剤、懸濁剤としては、例えば注射剤用蒸留水及び生理食塩水が含まれる。非水溶性の溶液剤、懸濁剤としては、例えばプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油のような植物油、エタノールのようなアルコール類、ポリソルベート80（商品名）等がある。このような組成物は、さらに等張化剤、防腐剤、湿润剤、乳化剤、分散剤、安定化剤（例えば、ラクトース）、可溶化乃至溶解補助剤のような添加剤を含んでもよい。これらは例えばバクテリア保留フ

フィルターを通す濾過、殺菌剤の配合又は照射によって無菌化される。これらは又無菌の固体組成物を製造し、使用前に無菌水又は無菌の注射用溶媒に溶解して使用することもできる。なお、本発明のメイラード反応阻害化合物を化粧品や皮膚外用剤として調製するときは、本発明化合物(1)やその塩を製剤全体に対し0.05~10重量部含有するように配合する。化粧品や皮膚外用剤は一般的な化粧品基剤や外用基剤を用いて常法により調製することができる。また、本発明のメイラード反応阻害化合物は常法により飲食物、嗜好物、機能性食品などとして調製することもできる。

## 【0023】

【実施例】以下、実施例により本発明をさらに詳細に説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。

## 実施例1

ヒバロイルアセトニトリル1.26gとアミノグアニジン塩酸塩1.37gのメタノール15mlと酢酸15mlの溶液を5時間加熱還流した。溶媒を減圧下留去し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(溶出液:クロロホルム:メタノール=5:1)で精製した後、エタノール-エーテルより再結晶して、5-アミノ-3-(1,1-ジメチルエチル)-1H-ピラゾール-1-カルボキサミジン塩酸塩0.74gを得た。

## 【0024】理化学的性状

核磁気共鳴スペクトル(DMSO-d<sub>6</sub>, TMS内部標準)

$\delta$ : 1.22 (9H, s), 5.59 (1H, s), 8.79 (4H, br)

実施例1と同様にして以下の実施例2乃至18の化合物を得た。

## 【0025】実施例2

5-アミノ-3-(2-フェニルエチニル)-1H-ピラゾール-1-カルボキサミジン塩酸塩

原料化合物: シンナモイルアセトニトリル

理化学的性状

核磁気共鳴スペクトル(DMSO-d<sub>6</sub>, TMS内部標準)

$\delta$ : 5.99 (1H, s), 6.87-7.68 (7H, m), 9.01 (4H, br)

## 【0026】実施例3

5-アミノ-3-(2-チエニル)-1H-ピラゾール-1-カルボキサミジン塩酸塩

原料化合物: 2-チエノイルアセトニトリル

理化学的性状

核磁気共鳴スペクトル(DMSO-d<sub>6</sub>, TMS内部標準)

$\delta$ : 5.98 (1H, s), 7.09-7.19 (1H, m), 7.54-7.66 (2H, m), 8.95 (4H, br)

## 【0027】実施例4

5-アミノ-3-(2-フリル)-1H-ピラゾール-1-カルボキサミジン塩酸塩

原料化合物: 2-フロイルアセトニトリル

理化学的性状

核磁気共鳴スペクトル(DMSO-d<sub>6</sub>, TMS内部標準)

$\delta$ : 5.92 (1H, s), 6.60-6.65 (1H, m), 6.94-6.98 (1H, m), 7.81 (1H, d, J=1Hz), 9.21 (4H, br)

## 【0028】実施例5

5-アミノ-3-(2-メチル-3-フリル)-1H-ピラゾール-1-カルボキサミジン塩酸塩

原料化合物: (2-メチル-3-フロイル)アセトニトリル

理化学的性状

核磁気共鳴スペクトル(DMSO-d<sub>6</sub>, TMS内部標準)

$\delta$ : 2.52 (3H, s), 5.85 (1H, s), 6.75 (1H, d, J=2Hz), 7.57 (1H, d, J=2Hz), 9.02 (4H, br)

## 【0029】実施例6

5-アミノ-3-(4-メチルフェニル)-1H-ピラゾール-1-カルボキサミジン塩酸塩

原料化合物: (4-メチルベンゾイル)アセトニトリル

理化学的性状

核磁気共鳴スペクトル(DMSO-d<sub>6</sub>, TMS内部標準)

$\delta$ : 2.35 (3H, s), 6.07 (1H, s), 7.27 (2H, d, J=8Hz), 7.77 (2H, d, J=8Hz), 8.88 (4H, br)

## 【0030】実施例7

5-アミノ-3-(3-トリフルオロメチルフェニル)-1H-ピラゾール-1-カルボキサミジン塩酸塩

原料化合物: (3-トリフルオロメチルベンゾイル)アセトニトリル

理化学的性状

核磁気共鳴スペクトル(DMSO-d<sub>6</sub>, TMS内部標準)

$\delta$ : 6.23 (1H, s), 7.61-7.77 (2H, m), 8.13-8.26 (2H, m), 9.17 (4H, br)

## 【0031】実施例8

5-アミノ-3-(4-トリフルオロメチルフェニル)-1H-ピラゾール-1-カルボキサミジン塩酸塩

原料化合物: (4-トリフルオロメチルベンゾイル)アセトニトリル

理化学的性状

核磁気共鳴スペクトル(DMSO-d<sub>6</sub>, TMS内部標準)

$\delta$ : 6.18 (2H, s), 6.44 (2H, br), 7.83 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 8.10 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 9.29 (4H, brs)

【0032】実施例9

5-アミノ-3-(4-メトキシフェニル)-1H-ピラゾール-1-カルボキサミジン塩酸塩

原料化合物: (4-メトキシベンゾイル) アセトニトリル

理化学的性状

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS内部標準)

$\delta$ : 3.80 (3H, s), 6.04 (1H, s), 7.01 (2H, d,  $J=9$  Hz), 7.81 (2H, d,  $J=9$  Hz), 9.02 (4H, br)

【0033】実施例10

5-アミノ-3-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-1H-ピラゾール-1-カルボキサミジン塩酸塩

原料化合物: (4-トリフルオロメトキシベンゾイル) アセトニトリル

理化学的性状

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS内部標準)

$\delta$ : 6.13 (1H, s), 6.43 (2H, brs), 7.46 (2H, d,  $J=8$  Hz), 8.01 (2H, d,  $J=8$  Hz), 9.27 (4H, br)

【0034】実施例11

5-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-カルボキサミジン塩酸塩

原料化合物: (4-フルオロベンゾイル) アセトニトリル

理化学的性状

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS内部標準)

$\delta$ : 6.09 (1H, s), 7.20-7.40 (2H, m), 7.85-8.02 (2H, m), 9.05 (4H, br)

【0035】実施例12

5-アミノ-3-(3-クロロフェニル)-1H-ピラゾール-1-カルボキサミジン塩酸塩

原料化合物: (3-クロロベンゾイル) アセトニトリル

理化学的性状

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS内部標準)

$\delta$ : 6.16 (1H, s), 6.42 (2H, br), 7.49-7.52 (2H, m), 7.82-7.84 (1H, m), 7.99 (1H, s), 9.25 (4H, br)

【0036】実施例13

5-アミノ-3-(4-クロロフェニル)-1H-ピラゾール-1-カルボキサミジン塩酸塩

原料化合物: (4-クロロベンゾイル) アセトニトリル  
理化学的性状

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS内部標準)

$\delta$ : 6.11 (1H, s), 7.53 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.91 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 9.21 (4H, br)

【0037】実施例14

5-アミノ-3-(4-ニトロフェニル)-1H-ピラゾール-1-カルボキサミジン塩酸塩

原料化合物: (4-ニトロベンゾイル) アセトニトリル  
理化学的性状

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS内部標準)

$\delta$ : 6.22 (1H, s), 8.15 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 8.32 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 9.31 (4H, br)

【0038】実施例15

5-アミノ-3-(3,4-ジメトキシフェニル)-1H-ピラゾール-1-カルボキサミジン塩酸塩

原料化合物: (3,4-ジメトキシベンゾイル) アセトニトリル

理化学的性状

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS内部標準)

$\delta$ : 3.80 (3H, s), 3.83 (3H, s), 6.08 (1H, s), 7.02 (1H, d,  $J=8$  Hz), 7.39 (1H, d,  $J=8$  Hz), 7.48 (1H, s), 9.07 (4H, br)

【0039】実施例16

5-アミノ-3-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1H-ピラゾール-1-カルボキサミジン塩酸塩

原料化合物: (3,4,5-トリメトキシベンゾイル) アセトニトリル

理化学的性状

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS内部標準)

$\delta$ : 3.68 (3H, s), 3.83 (6H, s), 6.31 (1H, s), 7.22 (2H, s), 7.98 (4H, br)

【0040】実施例17

5-アミノ-3-(3-メチルフェニル)-1H-ピラゾール-1-カルボキサミジン塩酸塩

原料化合物: (3-メチルベンゾイル) アセトニトリル  
理化学的性状

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS内部標準)

$\delta$ : 2.37 (3H, s), 6.08 (1H, s), 7.24 (1H, d,  $J=7.3$  Hz), 7.33-7.36 (1H, m), 7.66 (1H, d,  $J=7$  Hz)

8 Hz), 7.71 (1H, s), 9.18 (4H, br)

【0041】実施例18

5-アミノ-3-アロピル-1H-ピラゾール-1-カルボキサミジン塩酸塩原料化合物: プタノイルアセトニトリル

理化学的性状

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS内部標準)

δ: 0.91 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.54 (2H, m), 2.43 (2H, t, J=7.5 Hz), 5.54 (1H, s), 6.15 (2H, brs), 8.98 (4H, brs)

【0042】実施例19

5-アミノ-3-(2-フェニルエチル)-1H-ピラゾール-1-カルボキサミジン塩酸塩0.6gのメタノール40mlの溶液に10%パラジウム-炭素0.1gを加え、常圧水素雰囲気下、室温下、30分間攪拌した。反応液を濾過し不溶物を除去した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をエタノール-エーテルより再結晶して、5-アミノ-3-(2-フェニルエチル)-1H-ピラゾール-1-カルボキサミジン塩酸塩0.38gを得た。

理化学的性状

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS内部標準)

δ: 2.64-3.04 (4H, m), 5.55 (1H, s), 7.09-7.39 (5H, m), 8.88 (4H, br),

【0043】実施例20

5-アミノ-3-(4-ニトロフェニル)-1H-ピラゾール-1-カルボキサミジン塩酸塩0.24gのメタノール40mlの溶液に触媒量の10%パラジウム-炭素を加え、常圧水素雰囲気下、室温下、30分間攪拌した。反応液を濾過して不溶物を除去した後、4N塩酸-ジオキサン溶液0.5mlを加えた。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をエタノール-エーテルより再結晶して、5-アミノ-3-(4-アミノフェニル)-1H-ピラゾール-1-カルボキサミジン2塩酸塩0.16gを得た。

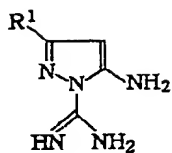
理化学的性状

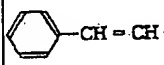


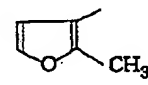
核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS内部標準)

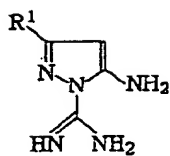
δ: 6.06 (1H, s), 7.22 (2H, J=8.5 Hz), 7.85 (2H, d, J=8.5 Hz), 9.14 (4H, br)

【0044】

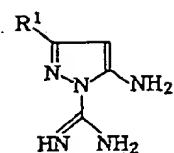
【表1】

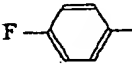
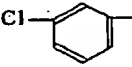
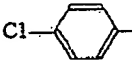
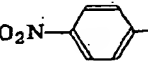
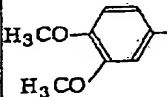


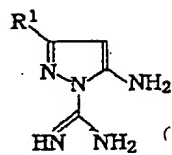
実施例 番 号	R <sup>1</sup>	塩	理 化 学 的 性 状															
1	(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> C-	HCl	mp. 197~201℃ Anal. (C <sub>8</sub> H <sub>15</sub> N <sub>5</sub> Cl · 0.1H <sub>2</sub> O として) <table><tr><td></td><td>C</td><td>H</td><td>N</td><td>Cl</td></tr><tr><td>理論値(%)</td><td>43.78</td><td>7.44</td><td>31.91</td><td>16.15</td></tr><tr><td>実験値(%)</td><td>43.71</td><td>7.36</td><td>32.08</td><td>16.31</td></tr></table> Mass (m/z): 181 (M - HCl) <sup>+</sup>		C	H	N	Cl	理論値(%)	43.78	7.44	31.91	16.15	実験値(%)	43.71	7.36	32.08	16.31
	C	H	N	Cl														
理論値(%)	43.78	7.44	31.91	16.15														
実験値(%)	43.71	7.36	32.08	16.31														
2		HCl	mp. 209~210℃ Anal. (C <sub>12</sub> H <sub>14</sub> N <sub>5</sub> Cl として) <table><tr><td></td><td>C</td><td>H</td><td>N</td><td>Cl</td></tr><tr><td>理論値(%)</td><td>54.65</td><td>5.35</td><td>26.56</td><td>13.44</td></tr><tr><td>実験値(%)</td><td>54.56</td><td>5.32</td><td>26.50</td><td>13.24</td></tr></table> Mass (m/z): 227 (M - HCl) <sup>+</sup>		C	H	N	Cl	理論値(%)	54.65	5.35	26.56	13.44	実験値(%)	54.56	5.32	26.50	13.24
	C	H	N	Cl														
理論値(%)	54.65	5.35	26.56	13.44														
実験値(%)	54.56	5.32	26.50	13.24														
3		HCl	mp. 179~182℃ Anal. (C <sub>8</sub> H <sub>10</sub> N <sub>5</sub> OCIS · 0.4H <sub>2</sub> O として) <table><tr><td></td><td>C</td><td>H</td><td>N</td><td>Cl</td></tr><tr><td>理論値(%)</td><td>38.29</td><td>4.34</td><td>27.91</td><td>14.13</td></tr><tr><td>実験値(%)</td><td>38.60</td><td>4.12</td><td>27.65</td><td>14.24</td></tr></table> Mass (m/z): 207 (M - HCl) <sup>+</sup>		C	H	N	Cl	理論値(%)	38.29	4.34	27.91	14.13	実験値(%)	38.60	4.12	27.65	14.24
	C	H	N	Cl														
理論値(%)	38.29	4.34	27.91	14.13														
実験値(%)	38.60	4.12	27.65	14.24														
4		HCl	mp. 187~190℃ Anal. (C <sub>8</sub> H <sub>10</sub> N <sub>5</sub> Cl として) <table><tr><td></td><td>C</td><td>H</td><td>N</td><td>Cl</td></tr><tr><td>理論値(%)</td><td>42.21</td><td>4.43</td><td>30.76</td><td>15.57</td></tr><tr><td>実験値(%)</td><td>41.81</td><td>4.39</td><td>30.75</td><td>15.38</td></tr></table> Mass (m/z): 191 (M - HCl) <sup>+</sup>		C	H	N	Cl	理論値(%)	42.21	4.43	30.76	15.57	実験値(%)	41.81	4.39	30.75	15.38
	C	H	N	Cl														
理論値(%)	42.21	4.43	30.76	15.57														
実験値(%)	41.81	4.39	30.75	15.38														
5		HCl	mp. 178~181℃ Anal. (C <sub>9</sub> H <sub>12</sub> N <sub>5</sub> OC1 · 0.1H <sub>2</sub> O として) <table><tr><td></td><td>C</td><td>H</td><td>N</td><td>Cl</td></tr><tr><td>理論値(%)</td><td>44.40</td><td>5.05</td><td>28.76</td><td>14.56</td></tr><tr><td>実験値(%)</td><td>44.44</td><td>5.01</td><td>28.51</td><td>14.26</td></tr></table> Mass (m/z): 206 (M - HCl) <sup>+</sup>		C	H	N	Cl	理論値(%)	44.40	5.05	28.76	14.56	実験値(%)	44.44	5.01	28.51	14.26
	C	H	N	Cl														
理論値(%)	44.40	5.05	28.76	14.56														
実験値(%)	44.44	5.01	28.51	14.26														

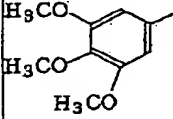
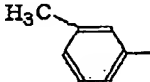
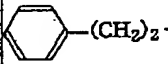
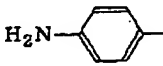


実施例 番号	R <sup>1</sup>	塩	理 化 学 的 性 状																		
6		HCl	mp. 178~181℃ Anal. (C <sub>11</sub> H <sub>14</sub> N <sub>5</sub> Cl · 0.2H <sub>2</sub> O として) <table> <tr> <td></td> <td>C</td> <td>H</td> <td>N</td> <td>Cl</td> </tr> <tr> <td>理論値(%)</td> <td>51.75</td> <td>5.68</td> <td>27.43</td> <td>13.89</td> </tr> <tr> <td>実験値(%)</td> <td>51.92</td> <td>5.67</td> <td>27.03</td> <td>13.97</td> </tr> </table> Mass (m/z): 215 (M - HCl) <sup>+</sup>		C	H	N	Cl	理論値(%)	51.75	5.68	27.43	13.89	実験値(%)	51.92	5.67	27.03	13.97			
	C	H	N	Cl																	
理論値(%)	51.75	5.68	27.43	13.89																	
実験値(%)	51.92	5.67	27.03	13.97																	
7		HCl	mp. 209~212℃ Anal. (C <sub>11</sub> H <sub>11</sub> N <sub>5</sub> F <sub>3</sub> Cl として) <table> <tr> <td></td> <td>C</td> <td>H</td> <td>N</td> <td>Cl</td> <td>F</td> </tr> <tr> <td>理論値(%)</td> <td>43.22</td> <td>3.63</td> <td>22.91</td> <td>11.60</td> <td>18.64</td> </tr> <tr> <td>実験値(%)</td> <td>43.02</td> <td>3.61</td> <td>22.98</td> <td>11.70</td> <td>18.42</td> </tr> </table> Mass (m/z): 269 (M - HCl) <sup>+</sup>		C	H	N	Cl	F	理論値(%)	43.22	3.63	22.91	11.60	18.64	実験値(%)	43.02	3.61	22.98	11.70	18.42
	C	H	N	Cl	F																
理論値(%)	43.22	3.63	22.91	11.60	18.64																
実験値(%)	43.02	3.61	22.98	11.70	18.42																
8		HCl	mp. 189~192℃ Anal. (C <sub>11</sub> H <sub>11</sub> N <sub>5</sub> F <sub>3</sub> Cl として) <table> <tr> <td></td> <td>C</td> <td>H</td> <td>N</td> <td>Cl</td> <td>F</td> </tr> <tr> <td>理論値(%)</td> <td>43.22</td> <td>3.63</td> <td>22.91</td> <td>11.60</td> <td>18.64</td> </tr> <tr> <td>実験値(%)</td> <td>42.91</td> <td>3.62</td> <td>23.01</td> <td>11.53</td> <td>18.47</td> </tr> </table> Mass (m/z): 269 (M - HCl) <sup>+</sup>		C	H	N	Cl	F	理論値(%)	43.22	3.63	22.91	11.60	18.64	実験値(%)	42.91	3.62	23.01	11.53	18.47
	C	H	N	Cl	F																
理論値(%)	43.22	3.63	22.91	11.60	18.64																
実験値(%)	42.91	3.62	23.01	11.53	18.47																
9		HCl	mp. 184~187℃ Anal. (C <sub>11</sub> H <sub>14</sub> N <sub>5</sub> OCl として) <table> <tr> <td></td> <td>C</td> <td>H</td> <td>N</td> <td>Cl</td> </tr> <tr> <td>理論値(%)</td> <td>49.35</td> <td>5.27</td> <td>26.16</td> <td>13.24</td> </tr> <tr> <td>実験値(%)</td> <td>49.16</td> <td>5.35</td> <td>25.97</td> <td>13.23</td> </tr> </table> Mass (m/z): 231 (M - HCl) <sup>+</sup>		C	H	N	Cl	理論値(%)	49.35	5.27	26.16	13.24	実験値(%)	49.16	5.35	25.97	13.23			
	C	H	N	Cl																	
理論値(%)	49.35	5.27	26.16	13.24																	
実験値(%)	49.16	5.35	25.97	13.23																	
10		HCl	mp. 182~185℃ Anal. (C <sub>11</sub> H <sub>11</sub> N <sub>5</sub> ClF <sub>3</sub> O · 0.4H <sub>2</sub> O として) <table> <tr> <td></td> <td>C</td> <td>H</td> <td>N</td> <td>Cl</td> </tr> <tr> <td>理論値(%)</td> <td>40.17</td> <td>3.62</td> <td>21.29</td> <td>10.78</td> </tr> <tr> <td>実験値(%)</td> <td>40.36</td> <td>3.61</td> <td>21.00</td> <td>10.62</td> </tr> </table> Mass (m/z): 285 (M - HCl) <sup>+</sup>		C	H	N	Cl	理論値(%)	40.17	3.62	21.29	10.78	実験値(%)	40.36	3.61	21.00	10.62			
	C	H	N	Cl																	
理論値(%)	40.17	3.62	21.29	10.78																	
実験値(%)	40.36	3.61	21.00	10.62																	



実施例 番 号	R <sup>1</sup>	塩	理 化 学 的 性 状																		
11		HCl	mp. 194~198℃ Anal. (C <sub>10</sub> H <sub>11</sub> N <sub>5</sub> ClF · 0.2H <sub>2</sub> Oとして) <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>C</th> <th>H</th> <th>N</th> <th>Cl</th> <th>F</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>理論値(%)</td> <td>46.32</td> <td>4.43</td> <td>27.01</td> <td>13.67</td> <td>7.33</td> </tr> <tr> <td>実験値(%)</td> <td>46.11</td> <td>4.31</td> <td>27.09</td> <td>13.55</td> <td>7.25</td> </tr> </tbody> </table> Mass (m/z) : 219 (M - HCl) <sup>+</sup>		C	H	N	Cl	F	理論値(%)	46.32	4.43	27.01	13.67	7.33	実験値(%)	46.11	4.31	27.09	13.55	7.25
	C	H	N	Cl	F																
理論値(%)	46.32	4.43	27.01	13.67	7.33																
実験値(%)	46.11	4.31	27.09	13.55	7.25																
12		HCl	mp. 192~194℃ Anal. (C <sub>10</sub> H <sub>11</sub> N <sub>5</sub> Cl <sub>2</sub> · 0.2C <sub>2</sub> H <sub>6</sub> Oとして) <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>C</th> <th>H</th> <th>N</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>理論値(%)</td> <td>44.40</td> <td>4.37</td> <td>24.89</td> </tr> <tr> <td>実験値(%)</td> <td>44.07</td> <td>4.36</td> <td>24.55</td> </tr> </tbody> </table> Mass (m/z) : 235 (M - HCl) <sup>+</sup>		C	H	N	理論値(%)	44.40	4.37	24.89	実験値(%)	44.07	4.36	24.55						
	C	H	N																		
理論値(%)	44.40	4.37	24.89																		
実験値(%)	44.07	4.36	24.55																		
13		HCl	mp. 192~195℃ Mass (m/z) : 235 (M - HCl) <sup>+</sup>																		
14		HCl	mp. 205~207℃ Anal. (C <sub>10</sub> H <sub>11</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> Clとして) <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>C</th> <th>H</th> <th>N</th> <th>Cl</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>理論値(%)</td> <td>42.49</td> <td>3.92</td> <td>29.73</td> <td>12.54</td> </tr> <tr> <td>実験値(%)</td> <td>42.26</td> <td>3.81</td> <td>29.84</td> <td>12.50</td> </tr> </tbody> </table> Mass (m/z) : 246 (M - HCl) <sup>+</sup>		C	H	N	Cl	理論値(%)	42.49	3.92	29.73	12.54	実験値(%)	42.26	3.81	29.84	12.50			
	C	H	N	Cl																	
理論値(%)	42.49	3.92	29.73	12.54																	
実験値(%)	42.26	3.81	29.84	12.50																	
15		HCl	mp. 208~210℃ Anal. (C <sub>12</sub> H <sub>16</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> Clとして) <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>C</th> <th>H</th> <th>N</th> <th>Cl</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>理論値(%)</td> <td>48.41</td> <td>5.42</td> <td>23.52</td> <td>11.91</td> </tr> <tr> <td>実験値(%)</td> <td>48.34</td> <td>5.46</td> <td>23.45</td> <td>11.86</td> </tr> </tbody> </table> Mass (m/z) : 261 (M - HCl) <sup>+</sup>		C	H	N	Cl	理論値(%)	48.41	5.42	23.52	11.91	実験値(%)	48.34	5.46	23.45	11.86			
	C	H	N	Cl																	
理論値(%)	48.41	5.42	23.52	11.91																	
実験値(%)	48.34	5.46	23.45	11.86																	



実施例 番号	R <sup>1</sup>	塩	理 化 学 的 性 状															
16		HCl	mp.199~202℃ Mass (m/z): 291 (M - HCl) <sup>+</sup>															
17		HCl	mp.192~194℃ Anal. (C <sub>11</sub> H <sub>14</sub> N <sub>5</sub> Cl · 0.3C <sub>2</sub> H <sub>6</sub> Oとして) <table> <tr> <td></td> <td>C</td> <td>H</td> <td>N</td> <td>Cl</td> </tr> <tr> <td>理論値(%)</td> <td>52.47</td> <td>6.00</td> <td>26.37</td> <td>13.35</td> </tr> <tr> <td>実験値(%)</td> <td>51.99</td> <td>5.95</td> <td>26.29</td> <td>13.07</td> </tr> </table> Mass (m/z): 215 (M - HCl) <sup>+</sup>		C	H	N	Cl	理論値(%)	52.47	6.00	26.37	13.35	実験値(%)	51.99	5.95	26.29	13.07
	C	H	N	Cl														
理論値(%)	52.47	6.00	26.37	13.35														
実験値(%)	51.99	5.95	26.29	13.07														
18	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	HCl	mp.166~167℃ Mass (m/z): 167 (M - HCl) <sup>+</sup>															
19		HCl	mp.187~189℃ Anal. (C <sub>12</sub> H <sub>16</sub> N <sub>5</sub> Cl · 0.2H <sub>2</sub> Oとして) <table> <tr> <td></td> <td>C</td> <td>H</td> <td>N</td> <td>Cl</td> </tr> <tr> <td>理論値(%)</td> <td>53.51</td> <td>6.14</td> <td>26.00</td> <td>13.16</td> </tr> <tr> <td>実験値(%)</td> <td>53.36</td> <td>6.07</td> <td>25.95</td> <td>13.43</td> </tr> </table> Mass (m/z): 229 (M - HCl) <sup>+</sup>		C	H	N	Cl	理論値(%)	53.51	6.14	26.00	13.16	実験値(%)	53.36	6.07	25.95	13.43
	C	H	N	Cl														
理論値(%)	53.51	6.14	26.00	13.16														
実験値(%)	53.36	6.07	25.95	13.43														
20		2HCl	mp.219~222℃ Anal. (C <sub>10</sub> H <sub>14</sub> N <sub>6</sub> Cl <sub>2</sub> · 0.2H <sub>2</sub> Oとして) <table> <tr> <td></td> <td>C</td> <td>H</td> <td>N</td> <td>Cl</td> </tr> <tr> <td>理論値(%)</td> <td>41.03</td> <td>4.96</td> <td>28.71</td> <td>24.22</td> </tr> <tr> <td>実験値(%)</td> <td>41.10</td> <td>4.91</td> <td>28.64</td> <td>24.42</td> </tr> </table> Mass (m/z): 217 (MH - 2HCl) <sup>+</sup>		C	H	N	Cl	理論値(%)	41.03	4.96	28.71	24.22	実験値(%)	41.10	4.91	28.64	24.42
	C	H	N	Cl														
理論値(%)	41.03	4.96	28.71	24.22														
実験値(%)	41.10	4.91	28.64	24.42														

フロントページの続き

(51)Int. Cl. <sup>5</sup>

31/415

識別記号

ADP

序内整理番号

7431-4C

F I

技術表示箇所

- (72)発明者 高須 俊行  
茨城県つくば市二の宮 2 - 5 - 9 ルーミ  
ー筑波 2 2 9 号
- (72)発明者 梅田 雅子  
茨城県つくば市二の宮 1 - 1 4 - 2 ボヌ  
ールつくば 3 0 8 号
- (72)発明者 平崎 詠子  
茨城県つくば市二の宮 1 - 1 4 - 2 ボヌ  
ールつくば 3 1 1 号